

УДК 616.517]-07

Н.В. Жукова

СОСТОЯНИЕ ИОННОГО ОБМЕНА И СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА ОКСИТОЦИНА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПСОРИАЗОМ

Кожно-венерический диспансер №2 (г. Харьков)

Исследование выполнено в рамках приоритетной темы Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины «Обґрунтування загальних закономірностей патологічних процесів і розробка засобів їх корекції» (№ держреєстрації 0106U001639) и является фрагментом диссертационной работы.

Вступление. Многочисленными исследованиями доказано, что ионы металлов играют значительную роль в обеспечении гомеостаза. Их недостаточное или избыточное поступление в организм может приводить к нарушению обменных процессов и служить патогенетическим фактором развития патологических состояний и болезни. Накоплен большой научный материал, свидетельствующий о тесной связи структурно-метаболических изменений в различных органах и тканях с обменом ионов металлов (натрия, кальция, магния, цинка, меди, железа, фосфора и др.) в организме [1,4,6]. Особая роль отводится ионам металлов в обеспечении деления, дифференцировки и пролиферации быстро обновляемых тканей [8,10].

Известно, что основной мишенью развития патологического процесса при псориазе является кожа, где на первый план выступает нарушение дифференцировки и усиление кератизации эпидермальных клеток, которые пролиферируют в 7 раз быстрее, чем в норме. При этом увеличение синтеза ДНК наблюдается как в пораженных, так и в непораженных участках кожи. Если в нормальном эпидермисе соотношение клеток, находящихся в определенной фазе митотического цикла составляют: G_1 97,4%, S 1,81%, $G_2 + m$ (0,8%), то при псориазе со стабильным течением болезни увеличивается количество в фазах S (8,5%) и $G_2 + m$ (3,0%) на фоне снижения в фазе G_1 (88,5%). При нестабильном течении заболевания содержание клеток, находящихся в фазе S , достигает 40-60% [8,10].

Получены результаты [8,10], которые свидетельствуют о наличии в геноме хромосом Na^+ - и K^+ - чувствительных сегментов, акти-

вируемых или репрессируемых при определенных соотношениях этих катионов. Они оказывают влияние на процессинг и созревание РНК, синтез белка. Изменение внутриклеточного ионного гомеостаза и активация потока ионов Na^+ внутрь клеток выступают необходимым условием перехода от состояния покоя к активной пролиферации, значительную роль в которой играет нейрогормон гипоталамуса – окситоцин. Снижение продукции окситоцина сопряжено с ингибированием электровозбудимости клеток и процессов пролиферации эндотелиальных, эпителиальных и гладкомышечных клеток. Блокирование выхода Na^+ внутрь клеток прекращает все ранние изменения в синтезе РНК и белков, сопровождающие вступление клеток в митотический цикл и не позволяет им начать синтез ДНК. Это означает, что поток ионов Na^+ внутрь клеток и кратковременное повышение его концентрации играет роль сигнала к началу пролиферации [8,10]. Вместе с тем установлено, что важным патогенетическим фактором развития псориаза является воспаление и нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного сосудистого русла кожных покровов. В последние годы были открыты новые эффекты влияния гормона окситоцина через рецепторное звено на процессы, связанные с усилением пролиферации клеток эпителия и эндотелия через активацию системы внутриклеточного кальция и тирозинкиназы. Выявлено, что окситоцин оказывает регуляторное влияние на рост, активизирует пролиферацию и миграцию клеток в эндотелиоцитах микрососудах кожи путем экспрессии генов сигнального отдела рецепторного модуля (представленного белком кавеолин-1), некоторых металлопротеиназ, катепсина Д и гена интегрин α_6 . Повышение экспрессии гена кавеолин-1 сопряжено с изменениями внутриклеточного ионного обмена и электрической возбудимости гладкомышечных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, что сопровождается повышением пролиферативных процессов и миграцией

клеток в эндотелии микрокапиллярного сосудистого русла дермы. Следует отметить ингибирующее влияние окситоцина на тканевую инфильтрацию нейтрофилами, продукцию и высвобождение цитокинов [2,9]. Однако, исследования свидетельствуют, что вопрос о ключевых механизмах, инициирующих усиленный эпидермопоз при псориазе остается далеко не решенным.

Целью работы являлось изучение состояния ионного обмена и продукции нейропептида окситоцина у больных распространенным псориазом и обоснование их патогенетической роли при оптимизации терапии.

Объект и методы исследования. Изучено состояние ионного обмена у 52 больных распространенным псориазом в возрасте 23-57 лет (19 женщин, 33 мужчин), которые находились на стационарном лечении Областного кожно-венерологического диспансера г. Харькова. Все больные в соответствии с классификацией Национального фонда псориаза США были разделены на три группы по уровню тяжести заболевания: слабый при площади поражения тела не более 2%; средний от 2 до 10% и тяжелый при площади поражения тела более 10%. Первая, вторая и третья группы включали соответственно 15, 29 и 8 пациентов. Группа сравнения была представлена условно здоровыми 22 людьми (9 женщин, 13 мужчин). Содержание ионов металлов определялось атомно-абсорбционным методом [5] в контрольной группе и у больных до проведения патогенетической терапии в следующих биологических объектах: моча, сыворотка крови, волосы, эритроциты. Сущность метода основана на определении поглощения света атомами анализируемого вещества, находящегося в газообразном состоянии. Для проведения анализа образцы проб подвергались предварительному озоленю и экстрагированию по Е.А. Лойко [9] и Г.О. Бабенко [9]. Полученный экстракт распылялся в пламени газовой горелки и определялось содержание ионов металлов при сравнении результатов с эталонными образцами по калибровочным графикам. Изучалось содержание ионов калия, натрия, кальция, магния, цинка, меди, железа, фосфора.

Концентрация окситоцина определялась у больных иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител до лечения и после проведения патогенетической терапии. Статистическая обработка полученных

результатов выполнена с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты исследований и их обсуждение. Динамика содержания ионов металлов в исследуемых биологических объектах больных распространенным псориазом представлена в табл.1. Изучение обмена ионов Ca^{2+} обнаружило повышение их концентрации в сыворотке крови на 33%, в моче – на 112% при снижении содержания в волосах исследуемого катиона на 20%, в эритроцитах отмечалось незначительное увеличение уровня ионов Ca^{2+} (17,5%) по сравнению с группой наблюдения. Наблюдаемые отклонения в величинах концентрации Ca^{2+} в биологических средах у больных псориазом относительно условно здоровых людей отражают нарушение структурно-метаболических процессов, связанных в основном с мобилизацией, перераспределением и выведением данного элемента из организма.

Изменение уровней ионов магния Mg^{2+} имело противоположную направленность по сравнению с Ca^{2+} . Так, концентрация Mg^{2+} в сыворотке крови и моче снижалась соответственно на 52,4% и 28,6%; в эритроцитах и волосах повышалась на 31% и 33%, соответственно. Учитывая важную кофакторную функцию ионов магния и участие их в обеспечении ферментативных реакций анаэробного окисления глюкозы, следует полагать, что увеличение их содержания в эритроцитах может быть связано с усилением активности анаэробного пути извлечения энергии в виде АТФ при псориазической болезни. В то же время внутриклеточное накопление магния вызывает конформационные изменения Na^{+} - и K^{+} - АТФазы и ингибирует ее активность. Следовательно, можно предположить, что у больных псориазом во время гиперпролиферации эпидермальных клеток на фоне возрастания концентрации АТФ в клетке изменяется работа электрогенного калий-натриевого насоса. Полученные результаты исследования Ca^{2+} и Mg^{2+} обмена у больных распространенным псориазом, по-видимому, связаны с многочисленными структурно-метаболическими нарушениями, в первую очередь, в мембранных надмолекулярных структурах клетки, приводящих к дисфункции водно-солевого обмена при данной патологии.

Таблица 1

Динамика содержания ионов металлов в биологических средах больных распространенным псориазом

Ионы металлов	Биологические объекты, М±m, группа наблюдения							
	Сыворотка крови		Эритроциты		Моча		Волосы	
	Больные (n=52)	Условно здоровые (n=22)	Больные (n=52)	Условно здоровые (n=22)	Больные (n=52)	Условно здоровые (n=22)	Больные (n=52)	Условно здоровые (n=22)
Ca ²⁺ (ммоль/л)	3,2±0,17*	2,4±0,23	0,7±0,014*	0,4±0,012	1,7±0,06*	0,8±0,03	1826,0±76,3*	2285,3±107,9
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,5±0,06*	1,05±0,04	2,1±0,09*	1,6±0,07	2,0±0,19*	2,8±0,27	137,7±8,46*	103,5±6,22
Na ⁺ (ммоль/л)	153,6±7,8*	131,4±9,2	19,8±1,26*	13,0±1,15	18,4±1,32*	148,1±8,43	608,2±37,42*	323,2±15,86
K ⁺ (ммоль/л)	3,2±0,14*	1,7±0,22	77,8±5,42*	99,8±6,34	84,8±5,46*	69,9±4,47	555,1±41,23*	287,4±28,48
Zn ²⁺ (мкмоль/л)	30,9±2,73*	16,5±1,85	127,0±7,16*	149,6±5,28	193,5±7,25*	171,7±6,35	122,2±9,35*	162,5±12,88
Cu ²⁺ (мкмоль/л)	23,5±1,3*	16,8±1,12	21,7±1,55*	14,6±1,32	0,4±0,02	0,5±0,04	20,9±1,74*	15,2±1,36
Fe ²⁺ (мкмоль/л)	38,4±3,6*	16,2±2,4	198,6±11,18*	231,8±9,46	5,4±0,37*	3,1±0,26	13,8±1,27*	21,7±1,95
P (ммоль/л)	2,1±0,18*	0,43±0,06	28,4±2,83*	41,0±3,74	3,8±0,43*	2,2±0,18	25,7±2,13*	33,2±2,53

Примечание: * – различия с группой наблюдения «условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Анализируя данные по динамике содержания ионов Na⁺ в исследуемых биологических средах больных псориазом и условно здоровых, отмечаем повышение Na⁺ в сыворотке крови на 14,5%; в эритроцитах – на 52,3%; в волосах – на 88,1% при снижении в моче на 87,6%, по сравнению с группой наблюдения. Такие изменения в уровнях ионов натрия могут свидетельствовать о задержке его в организме и нарушении водно-солевого обмена, в основе которых лежит активация функции антидиуретического гормона – вазопрессина. Следует отметить, что повышение уровня Na⁺ в эритроцитах, по-видимому, может быть связано с торможением работы Na⁺/K⁺ - АТФазы, что приводит к уменьшению скорости входа кальция в клетку и увеличение его концентрации в сыворотке крови больных псориазом. Ведущая роль в регуляции электролитного обмена, как известно, принадлежит почкам. При снижении экскреции ионов натрия с мочой на 87,6% наблюдалось увеличение концентрации ионов калия в моче на 21,3%. При анализе полученных результатов исследования экскреторной функции почек у больных распространенным псориазом напрашивается вывод о возможном повышении секреции гормона коры надпочечников – альдостерона.

Динамика обмена ионов калия характеризовалась повышением их содержания в сыворотке крови, моче и волосах, соответственно на 88,2%, 21,3% и 93,1%, на фоне снижения в эритроцитах крови на 22,0%. Увеличение K⁺ в моче на 21,3% и в сыворотке на 88,2% указывает на разрушение клеток эпидермиса, нарушение стабильности эритроцитов, что обеспечивает поступление в кровь K⁺ и его выведение из организма больных распространенным псориазом. Вместе с тем отмечалось существенное накопление ионов K⁺ в

волосах. Сопряженность наличия ионов Na⁺ и K⁺ в эритроцитах сопровождалась увеличением концентрации Na⁺ и снижением K⁺. Такая динамика уровней этих ионов неизбежно приводит к деполяризации эритроцитарных мембран, задержке клетками ионов Na⁺ и потере K⁺, что характеризует нарушение физико-химических и функциональных свойств мембран, а именно транспортной функции плазматических мембран у больных псориазом.

Изучение обмена Zn²⁺ выявило значительное повышение его концентрации в сыворотке крови и моче, соответственно, на 87,2% и 12,6% по сравнению с группой условно здоровых пациентов. В эритроцитах и волосах наблюдалось снижение содержания ионов цинка на 15,2% и 24,8%. Исследования показывают, что у больных распространенным псориазом происходит существенная потеря ионов цинка и развитие цинкдефицитного состояния. Повышение уровня цинка в сыворотке крови может быть связано с увеличением в ней глобулинов, с которыми он образует прочные комплексы. Вместе с тем, усиление экскреции цинка с мочой, по мнению ряда авторов [3,7,12], сопровождается понижением его уровня в эритроцитах, которое и наблюдается у больных псориазом. При этом существенную роль в развитии проявления дефицита цинка могут играть структурно-метаболические нарушения биологических мембран: плазматической, митохондриальной, рибосом, лизосом и др. Накопленные факты показывают, что о недостатке цинка следует думать в ситуациях, когда выявляются или предполагаются условия, нарушающие усвоение этого иона, а также способствующие его повышенному расходованию и потерям [7]. При псориазе наблюдаются как чрезмерные потери цинка через кожу, так и

нарушение абсорбции в кишечнике данного микроэлемента [3,7,11]. Следовательно, оба эти условия способны привести к развитию цинкдефицитного состояния при псориазе.

Исследование обмена ионов меди у больных псориазом выявило повышение их концентрации в сыворотке крови, эритроцитах и волосах, соответственно, на 39,8%, 48,6% и 37,5%, по сравнению с группой условно здоровых. Медь принимает активное участие в процессах кроветворения, иммунных и окислительно-восстановительных реакциях. В сыворотке она связана с α_2 -глобулинами и входит во фракцию сывороточной оксидазы - церулоплазмина. Увеличение в анализируемых объектах ионов меди может быть сопряжено с активацией кроветворения, иммунной системы и окислительных реакций, которые следует рассматривать как фазу адаптации организма в условиях развития псориатической болезни. В моче содержание меди практически не изменялось.

Изучение динамики железа выявило повышение его концентрации в сыворотке крови и моче, соответственно, на 137,03% и 74,1%. В эритроцитах и волосах наблюдалось снижение уровня железа на 14,4% и 36,5%. Учитывая участие железа в транспорте кислорода и процессах клеточного дыхания, вхождение его в состав гемоглобина, трансферрина, ферритина, а также полученные результаты динамики ионов железа в биологических средах больных псориазом свидетельствуют о нарушении стабильности эритроцитарных мембран, сопряженной с выходом ионов Fe^{+} в сыворотку крови и частичной потерей его с мочой.

Динамика обмена ионов фосфора была сходна с таковой для ионов Fe^{+} . В сыворотке крови и моче отмечалось повышение концентрации фосфора на 388,3% и 72,7%, тогда как в эритроцитах и волосах уровни его содержания снижались, соответственно, на 30,8% и 22,6%. Повышение концентрации фосфора в сыворотке крови и существенная фосфатурия могут увеличиваться при длительных гипоксических состояниях, которые присущи псориатической патологии. Следует отметить, что динамика содержания фосфора и кальция в эритроцитах имела обратную направленность — уровень Ca^{2+} повышался, а фосфора снижался, тогда как в волосах, такой динамики не прослеживалось. Значительное увеличение концентрации фосфора в сыворотке крови и фосфатурия, возможно, связаны с гиперфункцией паращитовидных желез или структурно-метаболическими нарушениями со стороны мембран клеток и внутриклеточных структурно-функциональных единиц.

Определение в сыворотке крови у больных распространенным псориазом до лечения

нейрогормона гипоталамуса окситоцина выявило снижение его концентрации 4,32 раза или на 76,9 % по сравнению с группой условно здоровых. После проведения патогенетической терапии этим больным наблюдалось значительное повышение уровня окситоцина (в 2,41 раза или на 141%) в сопоставлении с результатами до лечения, хотя по отношению к контрольной группе эти показатели оставались ниже в 1,8 раза или на 44,2% (табл. 2). Исследование содержания окситоцина в сыворотке крови больных псориазом в зависимости от тяжести и распространенности процесса обнаружило также существенные различия у больных до и после лечения (табл. 3). Отмечалась тесная связь между уровнями тяжести и содержанием окситоцита. До лечения при первой стадии тяжести и слабом уровне распространенности псориаза концентрация окситоцина была снижена по сравнению с условно здоровыми в 2,4 раза; при среднем уровне — в 3,0 раза и при тяжелой форме заболевания — в 4,7 раза. Наблюдалось значительное повышение содержания данного нейрогормона в сыворотке крови после проведенного лечения. Так, при тяжелой форме распространенного псориаза уровень окситоцина увеличился в 1,86 раза (до лечения — 0,48 нг/мл, после — 0,89 нг/мл); при средней тяжести заболевания — в 1,62 раза и при легкой степени течения — в 1,51 раза.

Таблица 2
Динамика содержания окситоцина (нг/мл) у больных распространенным псориазом до лечения и после патогенетической терапии

Группа наблюдения, $M \pm m$		
Условно здоровые (n=22)	Больные (n=52)	
	до лечения (n=52)	после лечения (n=22)
2,29 $\pm$ 0,16	0,53 $\pm$ 0,035* ↓	1,28 $\pm$ 0,16* ↓

Примечание: * — различия с контролем («условно здоровые») достоверные, $p < 0,05$.

Таблица 3
Динамика содержания окситоцина в сыворотке крови больных псориазом в зависимости от тяжести и распространенности процесса

Группа наблюдения, уровни тяжести заболевания	Окситоцин (нг/мл), $M \pm m$	
	до лечения (n=52)	после лечения (n=52)
1 — слабый	0,94 $\pm$ 0,08*	1,42 $\pm$ 0,12*
2 — средний	0,76 $\pm$ 0,023*	1,23 $\pm$ 0,098*
3 — тяжелый	0,48 $\pm$ 0,004*	0,89 $\pm$ 0,017*
Условно здоровые	2,29 $\pm$ 0,26	2,29 $\pm$ 0,26

Примечание: * — различия с условно здоровыми, а также до и после лечения достоверные, $p < 0,05$.

Выводы. Выявлены глубокие нарушения обмена ионов металлов у больных распространенным псориазом. В сыворотке крови установлено повышение содержания ионов фосфора, железа, меди, цинка, калия, натрия, кальция и снижение – ионов магния; в эритроцитах наблюдалось повышение концентрации ионов кальция, магния, натрия, меди и снижение – калия, цинка, железа и фосфора; в моче обнаружено увеличение уровней ионов фосфора, железа, цинка, калия, кальция и снижение – магния, натрия, без нарушения содержания меди; в волосах выявлено увеличение содержания ионов магния, натрия, калия, меди и снижение – кальция, цинка, железа и фосфора. Полученные результаты свидетельствуют о полисистемных структурно-метаболических нарушениях и развитии мембранной патологии при псориазической болезни. Положительная динамика содержания нейрогормона гипоталамуса - окситоцина при проведении патогенетической терапии может указывать на его тесную связь с механизмами формирования псориаза и служить прогностическим критерием эффективности лечения данного дерматоза.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучение содержания нейропептида гипоталамуса вазопрессина и ней-

ромедиаторов адреналина, дофамина у больных распространенным псориазом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцин А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцин, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строгнов. – М.: Медицина, 1991. – 340 с.
2. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Е.О. Бабенко. – Київ: Здоров'я, 1968. – 136 с.
3. Войнар А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / А.И. Войнар. – М.: Высшая школа, 1980. – 312 с.
4. Ещенко В.А. Блокирование цинка как возможная причина клеточной альтерации / В.А. Ещенко // Архив патологии. – 1990. – №9. – С. 86-88.
5. Золотов Ю.А. Концентрирование микроэлементов / Ю.А. Золотов, Н.М. Кузьмин. – Київ: Наукова думка, 1984. – 283 с.
6. Коптева Т.Н. Морфология и патогенез псориаза / Т.Н. Коптева, В.В. Владимиров // Архив патологии. – 1983. – №3. – С. 89-94.
7. Корсун В.Ф. Псориаз и обмен веществ / В.Ф. Корсун. – Минск, 1975. – 141с.
8. Кузьмин С.Д. Биохимия митотического цикла опухолевых клеток / С.Д. Кузьмин. – Київ: Наукова думка, 1984. – 172с.
9. Лойко Е.А. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и моче / Е.А. Лойко // Лаб. дело. – 1967. – №7. – С. 403-406.
10. Репин В.С. Критические факторы химической регуляции развития / В.С. Репин. – М.: Медицина, 1980. – 246 с.
11. Jseri S.O. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with trauma / Jseri S.O., Gedik I.E., Erzik C. [et al.] // Burns. – 2008. – Vol. 34, N3. – P. 361-369.
12. Tanase C.P. Cayeolin- 1: a marker for pancreatic cancer diagnosis / C.P. Tanase // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2008. – Vol. 8, N4. – P. 395-404.

УДК 616.517]-07

СТАН ІОННОГО ОБМІНУ ТА ВМІСТ НЕЙРОПЕПТИДУ ОКСИТОЦИНУ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ

Жукова Н.В.

Резюме. Досліджено вміст іонів калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, міді, заліза, фосфору у сироватці крові, сечі, волосі та еритроцитах хворих на розповсюджений псориаз (n=52) й у групі умовно здорових (n=22). Концентрація окситоцину у сироватці крові визначалася у псоріатичних хворих до і після проведеного відповідного лікування. Виявлено глибокий дисбаланс обміну іонів металів у хворих на розповсюджений псориаз, що свідчить про полі системні структурно-метаболическі порушення і розвиток мембранної патології у цих хворих. Позитивна динаміка вмісту нейрогормону гіпоталамуса – окситоцину при проведенні патогенетичної терапії може вказувати на його тісний зв'язок із механізмами формування псориазу та бути прогностичним критерієм ефективності лікування даного дерматозу.

Ключові слова: псориаз, обмін іонів металів, нейропептид окситоцин.

UDC 616.517]-07

STATE of IONIC METABOLISM and CONTENT of NEUROPEPTIDE OXYTOCIN in PSORIASIS PATIENTS

Zhukova N.V.

Summary. It was investigated content of potassium, sodium, calcium, magnesium, zinc, copper, iron, phosphorus ions in blood serum, urine, hair, and erythrocytes in psoriasis patients (n=52) and in group of apparently healthy patients (n=22). Concentration of oxytocine in blood serum in psoriasis patients is determined before and after adequate treatment. It was detected deep imbalance in metallic ions metabolism in psoriasis patients indicative of polysystemic structural and metabolic disturbances and development of membrane pathology in these patients. Positive dynamics of hypothalamus neurohormone oxytocine content at pathogenetic treatment can indicate on its close connection with mechanism of psoriasis forming and be as prognostic criterion of efficacy treatment of given dermatosis.

Key words: psoriasis, metallic ions metabolism, neuropeptide oxytocin.

Стаття надійшла 18.12.2009 р.